

II. Prevención secundaria de la isquemia cerebral

Fernando Barinagarrementeria,* Luis Amaya,** José Luis Guzmán,*** Octavio Ibarra,**** María del Consuelo Loy,*****
Roxanna Millán,***** Gabriel Neri,***** Jorge Villarreal,***** Antonio Araúz,** Carlos Cantu*****

* Hospital Ángeles, Querétaro, Qro. ** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F.

*** Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social Guadalajara, Jal.

**** Hospital General, Morelia, Mich. ***** Hospital General, Puebla, Pue.

***** Hospital General, Zacatecas, Zac. ***** Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

***** Hospital General, Culiacán, Sin. ***** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

La prevención secundaria implica el evitar la recurrencia de episodios de isquemia cerebral. Para elegir la estrategia ideal de prevención debe conocerse en detalle los mecanismos fisiopatológicos productores del evento isquémico: enfermedad de grandes vasos, enfermedad de pequeños vasos y cardioembolismo.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios deben administrarse en todos los pacientes con EVC isquémico excepto cuando hay evidencia de una fuente cardioembólica.

Ácido acetil-salicílico

Es el antiagregante más utilizado. Tiene acción a nivel plaquetario y endotelial. En las plaquetas pre-

viene la formación de tromboxano A₂ y en el endotelio previene la síntesis de prostaciclina.

El beneficio clínico ha sido demostrado con un amplio rango de dosis que van desde 30 mg diarios hasta 1,500 mg (Cuadro II.1). El estudio Colaborativo (*Antiplatelet Trialist Collaboration*)¹ demostró que el uso de aspirina en pacientes de alto y bajo riesgo redujo en un tercio la frecuencia de EVC no fatal. La dosis de aspirina fue de 75 a 325 mg/día. Si bien es cierto que los estudios Holandés² y Sueco³ demostraron que dosis bajas de aspirina (30 mg y 75 mg) son eficaces (RRR 18%), al analizar los porcentajes de reducción de riesgo relativo en estudios con dosis altas de aspirina, en un metaanálisis Dyken y Barnett⁴ han insistido que con dosis elevadas la eficacia es mayor.

Cuadro II.1. Eficacia de diferentes dosis de aspirina en la prevención del infarto cerebral.

Estudio	Dosis	Muestra	EVC (No.)	EVC/MV (No.)	RRR EVC	RRR EVC/MV
Canadiense	A: 1300	A: 144	22	26	-6%	11%
		P: 139	20	28		
Francés	A: 900	A: 147	8	11	23%	28%
		P: 155	11	16		
AICLA	A: 900	A: 198	17	20	42%	37%
		P: 204	31	34		
Danés Coop.	A: 1000	A: 101	17	20	-57%	-28%
		P: 102	11	16		
UK-TIA	A: 1200	A: 815	101	156	11%	6%
		P: 814	109	173		
SALT	A: 75	A: 676	93	125	16%	17%
		P: 684	112	152		
UK-TIA	A: 300	A: 806	100	154	14%	9%
		P: 814	119	173		

RRR = Reducción de riesgo relativo.

A = Aspirina.

P = Placebo.

Cuadro II.2. Eficacia comparativa entre drogas tienopiridinas y aspirina en la prevención del infarto cerebral.

Estudio	Tienopiridinas Eventos primarios/total	Aspirina Eventos primarios/total	Odds ratio
CAPRIE	976/9599	1063/9586	0.91
Toghi	8/170	16/170	0.5
Schoop	0/31	2/31	0.80
TASS	370/1529	395/1540	0.92
Total	1354/11329 (12.0%)	1476/11327 (13.0%)	0.91

En vista de la falta de un estudio que compare directamente dosis bajas *versus* altas, las recomendaciones de este consenso son las de utilizar al menos 325 mg diarios sobre la base de los estudios y consensos hasta ahora publicados (nivel de evidencia I, grado A).

Dipiridamol

El mecanismo de acción del dipiridamol no es completamente conocido. Probablemente la actividad antiplaquetaria es mediante la inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria. Su absorción es variable, lo que resulta en una baja biodisponibilidad sistémica del fármaco.

El dipiridamol como antiplaquetario comenzó a evaluarse en los años 60. Hasta la fecha los estudios que han explorado la eficacia de dipiridamol como monoterapia en la prevención secundaria de la isquemia cerebral no han mostrado beneficio alguno en la utilización de este fármaco.^{7,8} (nivel de evidencia II, grado B).

Drogas tienopiridinas

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos es mediante la inhibición del receptor del ADP plaquetario. Dos fármacos pertenecen a este grupo: la ticlopidina y el clopidogrel.

La *Ticlopidina* al parecer inhibe la unión del fibrinógeno a la membrana plaquetaria, evitando la expresión del receptor GPIIb/IIIa, paso indispensable para el proceso de agregación plaquetaria. La utilidad clínica de la ticlopidina está basada en los estudios el *TASS*⁹ y *CATS*.¹⁰ En el estudio *TASS* tuvo una reducción relativa del 21% en la frecuencia a tres años para infarto cerebral fatal y no fatal. Fue eficaz en uno y otro sexos. (Cuadro II.2).

Sesenta por ciento de los pacientes que recibieron ticlopidina en los estudios *TASS* y *CATS* presentaron algún efecto adverso relacionado o no con la toma de medicamentos. El efecto adverso más frecuente fue diarrea, en 20% de los pacientes. Otras manifestaciones digestivas frecuentes incluyeron náusea y dispepsia. La principal manifestación cutá-

nea fue el rash morbiliforme que se presentó en 11% de los pacientes.

Dentro de las complicaciones hematológicas la más frecuente fue la púrpura. Se ha sospechado que el mecanismo de producción es por inhibición de la función plaquetaria y no asociado a trombocitopenia. La leucopenia se observó en 2.4% de los pacientes y en su forma severa ($< 450 \text{ mm}^3$) se documentó en 0.8%. La mayoría de los efectos adversos fueron leves, pasajeros y reversibles. Sin embargo, hacia finales de los años 90, se reportaron numerosos casos de púrpura trombótica trombocitopénica asociados al uso de ticlopidina que ocurría usualmente en las primeras cuatro semanas de inicio del medicamento.¹¹ La mortalidad de esta complicación fue elevada.

Basados en la eficacia es claro que la ticlopidina reduce el riesgo de sufrir infartos cerebrales recurrentes de acuerdo con el estudio *TASS* (nivel de evidencia I, grado A), sin embargo, en vista de sus efectos hematotóxicos lo consideramos como un antiagregante de tercera elección después de la aspirina y el clopidogrel, por lo que debe reservarse a aquellos pacientes con falla a otros antiagregantes plaquetarios.

El *Clopidogrel* demostró su eficacia en la prevención secundaria de la EVC en el estudio *CAPRIE*, el cual comparó el uso de clopidogrel 75 mg/día comparado contra 325 mg de aspirina.¹³ Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la eficacia relativa del clopidogrel y la aspirina en reducir el riesgo combinado de infarto cerebral, infarto al miocardio o muerte vascular entre pacientes sobrevivientes de infarto cerebral o miocárdico reciente, o portadores de enfermedad arterial periférica. Se evaluó, además, la seguridad y tolerabilidad de ambas drogas.

El análisis primario de eficacia se basó en la incidencia de aparición de infarto cerebral, infarto al miocardio o muerte vascular (lo que ocurriera primero). La reducción del riesgo relativo estimada en un modelo de riesgo proporcional de Cox fue de 8.7% a favor del clopidogrel (Cuadro II.3).

A pesar de ser un metabolito de la ticlopidina, el perfil de seguridad del clopidogrel es superior al de

Cuadro II.3. Eventos observados del análisis primario del estudio CAPRIE.

Evento clínico	Clopidogrel (n = 9599)	Aspirina (n = 9586)
Infarto cerebral (fatal o no fatal)	438 (4.56%)	461 (4.81%)
Infarto miocárdico (fatal o no fatal)	275 (2.86%)	333 (3.47%)
Otras muertes vasculares *	226 (2.35%)	226 (2.36%)

* Otras muertes vasculares incluyeron: embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca, muerte después de cirugía vascular, procedimiento o amputación, muerte después de infarto visceral o de extremidad, muertes consideradas debidas al evento calificador infarto cerebral o miocárdico. Cualquier muerte súbita fue considerada vascular a menos que se demostrara lo contrario por autopsia.

ticlopidina y similar al de aspirina (Cuadro II.4) (nivel de evidencia I, grado A). La frecuencia de púrpura trombótica trombocitopénica se calcula aproximadamente en 1:3.000.000.¹³

El subanálisis de los estudios con tienopiridinas ha mostrado particular eficacia en las siguientes circunstancias: falla o intolerancia a la aspirina, diabéticos y mujeres. Basados en la eficacia y perfil de seguridad, este Consenso recomienda que el clopidogrel sea la primera elección en estas circunstancias.

Antiagregantes plaquetarios en combinación

Aspirina-dipiridamol

El ensayo clínico controlado con placebo (AI-CLA),¹⁴ evaluó la efectividad de la aspirina (1 g/día) contra la asociación aspirina (1 g/día) y dipiridamol

(225 mg/día). Si bien se demostró una diferencia significativa entre el tratamiento con aspirina *versus* placebo, no sucedió lo mismo entre el grupo tratado con aspirina y el tratado con la asociación aspirina-dipiridamol, por lo que se concluyó que el dipiridamol no produjo un beneficio adicional en el efecto antiplaquetario.

Contrariamente al estudio anterior, *The European Stroke Prevention Study (ESPS)*¹⁶ comparó la eficacia de la asociación aspirina-dipiridamol solamente contra placebo. El análisis evidencia 33% en la reducción de EVC en el grupo tratado con la asociación. A pesar de los resultados positivos, el alto número de pacientes (800) que abandonaron el estudio pone en duda la eficacia real de la asociación.

En 1996 se publicaron los resultados del *ESPS 2*,¹⁷ que evaluó la eficacia y la seguridad de la aspirina (50 mg/día), el dipiridamol (400 mg/día en formulación de liberación prolongada) y la asociación de ambos agentes en la prevención secundaria del EVC isquémico. Comparados con placebo, la disminución del riesgo de EVC fue de 18% para aspirina, 16% para el dipiridamol y 37% para la combinación aspirina-dipiridamol. No se encontraron diferencias en la reducción de la muerte de etiología vascular. Los eventos adversos más frecuentes fueron la cefalea y la diarrea en los pacientes tratados con dipiridamol. En el *ESPS 2* más del 30% de los pacientes tuvieron isquemia cerebral transitoria y no se aclaró en el total de pacientes el mecanismo del EVC. Es por ello que existen ciertas reservas sobre la generalización de sus resultados.

Los miembros del consenso no recomiendan aún su uso sobre la base de la falta de disponibilidad en

Cuadro II.4. Comparación de efectos adversos entre aspirina, ticlopidina y clopidogrel.

Evolución	Tienopiridina	Aspirina	Odds ratio	Intervalo de confianza
Hemorragia intracraneal	0.3%	0.4%	0.82	0.53 - 1.27
Hemorragia extracraneal	8.8%	8.9%	1.00	0.91 - 1.09
Hemorragia gastrointestinal	1.8%	2.5%	0.71	0.59 - 0.86
Náusea/Vómito/Indigestión	14.8%	17.1%	0.84	0.78 - 0.90
Diarrea				
Clopidogrel	4.5%	3.4%	1.34	1.16 - 1.55
Ticlopidina	20.4%	9.9%	2.27	1.87 - 2.76
Rash cutáneo				
Clopidogrel	6.0%	4.6%	1.32	1.17 - 1.50
Ticlopidina	11.8%	5.5%	2.23	1.74 - 2.86
Neutropenia				
Clopidogrel	0.1%	0.2%	0.63	0.29 - 1.36
Ticlopidina	2.3%	0.8%	2.72	1.53 - 4.84
Trombocitopenia				
Clopidogrel	0.3%	0.3%	1.00	0.57 - 1.74

< 1.0 tienopiridina mejor; > 1.0 aspirina mejor

México de esta combinación con dipiridamol de liberación prolongada. Los participantes del consenso esperarán los resultados del estudio *ESPIRIT* que comparará aspirina-dipiridamol vs. aspirina y vs. anticoagulantes para hacer recomendaciones respecto a su eficacia.

Clopidogrel-ácido acetilsalicílico

Recientemente se han publicado en el área de Cardiología intervencionista estudios sobre la asociación de clopidogrel y aspirina en la prevención de trombosis de stent coronario (*CLASSICS*),¹⁸ así como en angina inestable (*CURE*).¹⁹ En estos estudios se demuestra que la asociación aspirina-clopidogrel es segura y eficaz en cardiopatía isquémica. En el área neurológica se esperan los resultados de estudios en curso (*SPS3*, *MATCH* y *WATCH*) para hacer recomendaciones al respecto.

Anticoagulantes orales

El uso de anticoagulantes orales tiene como objetivos primordiales la prevención en la formación y extensión del trombo.

Fibrilación auricular no valvular

El único estudio que evaluó la eficacia de la anticoagulación en la prevención secundaria del infarto cerebral mostró una reducción del riesgo relativo de 70%.²⁰ Por tanto, no hay duda en recomendar el uso de anticoagulación oral en casos de infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en ausencia de contraindicaciones formales para el uso de anticoagulantes (nivel de evidencia I, grado A).

El rango de anticoagulación recomendado en el estudio Europeo es con un INR entre 2.5 y 4.0. Deben tomarse precauciones especiales en pacientes mayores de 75 años, aquellos con evidencia tomográfica de leucoaraiosis, de infartos cerebrales profundos antiguos, e hipertensión arterial. Sobre la base del estudio *SPIRIT*,²² los miembros del consenso recomiendan mantener la anticoagulación con un INR entre 2.5 y 3.5.

Infarto cerebral aterotrombótico

Los anticoagulantes en la prevención del infarto cerebral de tipo aterotrombótico han sido pobremente explorados en estudios clínicos. El estudio *SPIRIT* comparó la utilidad de la aspirina con la anticoagulación oral llevándola a un rango con INR de 3.0 a 4.5. El estudio fue suspendido por una mayor frecuencia de hemorragia cerebral en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulantes. Recientemente

se publicó el estudio *WARSS*²³ (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*), que incluyó pacientes con infarto cerebral no cardioembólico y no asociado a estenosis carotídea significativa. El estudio no mostró diferencias entre el uso de aspirina y warfarina (nivel de evidencia, grado A). El rango de anticoagulación varió entre 1.4 y 2.5. Por lo tanto, el consenso no recomienda el uso de anticoagulantes en la prevención de infarto cerebral ateroscleroso.

Recomendaciones

1. Insistir en el diagnóstico preciso de los mecanismos fisiopatológicos y etiología de los diferentes subtipos de enfermedad vascular cerebral.
2. Hasta ahora hay evidencias claras e indiscutibles de la eficacia de al menos tres agentes antiagregantes plaquetarios, los cuales deben elegirse en forma individual: ácido acetyl-salicílico, ticlopidina y clopidogrel. Otros agentes (AINE's, hemorreológicos, vasodilatadores) no han demostrado eficacia alguna y por lo tanto no deben utilizarse.
3. La dosis de aspirina recomendada por los miembros de este consenso es de 100 a 325 mg al día y debe considerarse como el fármaco de elección.
4. Las drogas tienopiridinas son los fármacos de elección en pacientes con falla a la aspirina, alergia o resistencia a la aspirina, diabéticos. De los fármacos de este grupo basado en su perfil de seguridad la primera opción es clopidogrel. La ticlopidina dado su perfil de toxicidad hematológica se considera como un antiagregante plaquetario de tercera elección.
5. El uso de aspirina-dipiridamol de acción prolongada no está disponible aún en México y los resultados del *ESPS-2* no deben traspolarse a la forma convencional de dipiridamol.
6. No hay aún evidencias definitivas para utilizar en prevención de EVC combinación de antiagregantes plaquetarios (aspirina-ticlopidina o aspirina-clopidogrel).
7. En pacientes con fibrilación auricular no valvular el uso de anticoagulantes orales debe considerarse en presencia de factores de riesgo asociados como insuficiencia cardíaca, HTA, crecimiento de aurícula izquierda. Los rangos de anticoagulación son de 2.0 a 3.0 con especial cuidado en pacientes mayores de 75 años y con evidencia de leucoaraiosis.
8. El uso de anticoagulantes orales o heparina, no se recomienda en la prevención del infarto cerebral de causa aterosclerosa.

REFERENCIAS

1. Antiplatelet Trialists's Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.
2. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
3. The SALT Collaborative Group: Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
4. Dyken LM, Barnett HJM, Easton DJ, et al. Low-dose aspirin and stroke. "It ain't necessarily so". *Stroke* 1992; 23: 1395-9.
5. UK-TIA Study Group: United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial: Interim results. *BMJ* 1988; 296: 315-20.
6. UK-TIA Study Group: The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial. *J N Neurosurg Psych* 1991; 54: 1044-54.
7. Acheson J, Danta G, Hutchinson E.C. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *BMJ* 1969; 1: 614-5.
8. Wilterdink J, Easton D. Dipyridamole plus aspirin in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1087-92.
9. Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
10. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *Lancet* 1989; 1(8649): 1215-20.
11. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded-trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
13. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 432: 1773-7.
14. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. "A1CLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
15. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. Controlled cooperative trial of secondary prevention of cerebral ischemic accidents using aspirin and dipyridamole. *Presse Med* 1983; 12: 3049-57.
16. The ESPS group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): Principal end points. *Lancet* 1987; 1351-4.
17. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J N Sci* 1996; 143: 1-13.
18. Bertrand M, Rupprecht H, Urban P, Gershlick AH. Investigators ft. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
19. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
20. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342(8882): 1255-62.
21. The stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT). A randomized trial of anticoagulants vs. aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-65.
22. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-55.